

УДК 616.3-008-085. 616.98:329.825.22

https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/37

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ: РОЛЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

©*Беков Т. А.*, канд. мед. наук, Ошский государственный университет; городская клиническая больница, г. Ош, Кыргызстан, argenalymkulov24@gmail.com

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF GALLBLADDER INFLAMMATION AND GALLSTONE DISEASE: THE ROLE OF FREE RADICAL OXIDATION AND THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

©*Bekov T.*, Ph.D., Osh State University; City Clinical Hospital, Osh, Kyrgyzstan argenalymkulov24@gmail.com

Аннотация. В развитии воспаления желчного пузыря и желчнокаменной болезни участвуют множество факторов, включая окислительный стресс, нарушения липидного обмена, дисфункцию желчевыводящих путей, генетическую предрасположенность и состояние микробиоты кишечника. Это открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению, включая использование антиоксидантной терапии, препаратов регулирующих обмен липидов. Настоящий обзор представляет анализ актуальных научных данных, касающихся роли свободно-радикального окисления и системы антиоксидантной защиты в патофизиологических аспектах холецистита и желчнокаменной болезни.

Abstract. The development of gallbladder inflammation and gallstone disease involves multiple contributing factors, including oxidative stress, lipid metabolism disorders, dysfunction of the biliary system, genetic predisposition, and the state of the intestinal microbiota. These insights pave the way for a personalized treatment approach, incorporating antioxidant therapy and agents that regulate lipid metabolism. This review presents an analysis of current scientific evidence on the role of free radical oxidation and the antioxidant defense system in the pathophysiological mechanisms of cholecystitis and gallstone disease.

Ключевые слова: холецистит, желчнокаменная болезнь, патофизиология.

Keywords: cholecystitis, cholelithiasis, pathophysiology.

Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдает 10–15% населения развитых стран [13, 47].

В течение жизни у 20% из них развивается острый холецистит, который является второй по частоте (после острого аппендицита) причиной осложненной интраабдоминальной инфекции. Это также обусловлено увеличением числа оперируемых больных с осложненными формами ЖКБ и практически отсутствием тенденции к снижению воспалительных осложнений [21].

Несмотря на многочисленность проведенных исследований, остаются до конца не раскрытыми клеточные механизмы патофизиологических изменений при формировании конкрементов и развития воспаления ткани желчного пузыря (ЖП), а также перехода катарального воспаления в гнойный. Это все требует проведение дальнейших исследований у больных людей. Известно, что развитие деструктивного холецистита при ЖКБ носит

многокомпонентный механизм с позиций патофизиологии, в которых процессы свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) могут играть важную роль в силу их значимости в клеточных механизмах воспаления органов и систем организма человека [7, 17, 30].

Некоторые аспекты участия процессов ПОЛ и системы АОЗ в патогенезе развития острого и хронического холецистита представлены в работах некоторых исследователей [32, 39, 44, 45].

Чрезмерная выраженность окислительного стресса в результате несоответствия свободно-радикального ПОЛ и системы АОЗ ведет к нарушению мембранных структур клеток, вследствие уменьшения содержания антиоксидантов в клеточных мембранах [16].

Недостаточность изученности роли ПОЛ и системы АОЗ в патофизиологических механизмах воспаления ЖП и развития ЖКБ в доступной литературе, обусловили необходимость анализа имеющихся литературных данных.

Материал и методы

В данной работе представлен литературный обзор источников с использованием ресурсов поисковых систем РИНЦ, Scopus, Web of Science. Использовались статьи, имеющие доказательную, экспериментальную и клиническую базу по вопросам роли свободно-радикального окисления и системы АОЗ в патофизиологических аспектах воспаления ЖП и ЖКБ у людей. Суммарно, по тематике статьи было отобрано 48 статей, соответствующих направлению научных интересов.

Результаты и их обсуждение

Причинами развития воспаления желчевыводящих путей (ЖВП) связано с застоем желчи и возможностью инфицирования за счет заброса кишечного содержимого из ткани кишки [42].

При застое желчи происходит сгущение и сладж. При наличии камней, также наступает обструкция желчных протоков и воспалительные процессы ускоряются, что клинически проявляется признаками холецистита, холангита [43].

Обструктивные процессы с наличием билиарного стаза приводит к гипертензии ЖВП с дальнейшим распространением инфекции холангиовенозный рефлюкс, а поступление желчи в кровь приводит к интоксикации, из-за массивного поступления в системный кровоток бактериальных эндотоксинов и других биологически активных продуктов [10, 25], а это в свою очередь вызывает морфофункциональные изменения в печени и даже других органов [34].

Другим аспектом воспаления является образование продуктов перекисного окисления желчи в результате интенсивного распада биосубстратов при острой и хронической стадии воспаления [32].

Параллельно воспалительному процессу происходит активация перекисного окисления биомолекул и генерация свободных радикалов, соответственно повреждающие клеточные структуры [30].

При активации процессов ПОЛ наблюдается деструкция сарколемм гепатоцитов, нелемитированный трансмембранный перенос ионов кальция из внеклеточного пространства [11].

Повышению секреции муцина сопровождает развитие воспаления слизистой оболочки ЖП при ЖКБ [20].

У пожилых людей без наличия ЖКБ, отмечается тенденция уменьшения системы АОЗ и повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) по мере увеличения возраста, что предполагает развитие окислительных процессов [15].

На сегодняшний день остается неизвестным, каким образом развитие воспалительного стресса, снижение АОЗ связываются с возрастными аспектами.

При прекращении поступления желчи в тонкую кишку, закономерно происходит нарушение кишечной микробиоты, дисбиоз, накопление патогенных микробов, токсинов, снижение интоксикационных систем, включая и систему АОЗ [46].

При окислительном стрессе нейтрализации реактивных молекул и свободных радикалов способствует активность ферментного звена АОЗ. Неадекватное активирование и функционирование компонентов антирадикальной защиты приводит к ускоренному развитию патологического процесса в ЖВП [39].

Образование желчных камней формируется из механизмов застоя желчи и его насыщения, увеличение размеров камней и их кристаллизации. Основной стадией при этом является перенасыщение желчи холестерином, возникающее при невозможности солюбилизования холестерина везикулами [2, 9].

Поэтому важным критерием диагностики митогенности желчи является соотношение холестерина и липидов желчи [14, 40].

При накоплении продуктов липопереокисления в липопротеидах происходит угнетение этерификации холестерина. Действие фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) приводит к образованию основной массы эфиров холестерина [33].

Активность фермента ЛХАТ влияет на соотношение эфиров холестерина и незэтерифицированного холестерина. Депонирование незэтерифицированного холестерина в липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) значительно уменьшает холестеринацепторные возможности и нарушает обмен эфиров холестерина между липопротеидными частицами крови [33].

Процессы нарушения этерификации холестерина, вследствие снижения активности ЛХАТ, в конечном итоге способствует накоплению холестерина в организме человека [5].

Кроме того, выведению холестерина из организма препятствует нарушение процесса взаимодействия липопротеидов с клеточными рецепторами. Нарушение проходимости желчных путей и соответственно снижение активности ферментов АОЗ приводит к продуцированию супероксидного анион-радикала и снижением неспецифической резистентности, больше всего у больных с механической желтухой [8].

При воспалении существенная роль в механизмах защиты организма отводится ферментному звену АОЗ. Активация ферментов каталазы, супероксиддисмутаза в желчи у больных с обструкцией ЖВП, отражает неспецифический адаптационный ответ системы защиты при воспалительных осложнениях [3, 44, 45].

Аминокислоты, содержащие серу и SH-группы белков становятся мишенью для активных форм кислорода при снижении активности системы АОЗ. В результате модификации аминокислот происходит нарушение молекулярной структуры белков и формированию структуры камней в желчных протоках [4, 28].

Изменение желчевыделения приводит к уменьшению всасываемости жирорастворимых витаминов. Нарушение системы функционирования антирадикальной защиты приводит к выраженности окислительного стресса, что несомненно вызовет количество осложнений у больных с ЖКБ в послеоперационном периоде. Следует отметить, что существует многоуровневая организация антиокислительной системы (АОС) и регуляции процессов ПОЛ в организме. У здоровых людей, в биологических жидкостях концентрация перекисных

продуктов низкая, а при развитии воспаления содержание окислительных соединений в организме значительно увеличивается [31].

Соответственно, при длительном воспалительном процессе в билиарной системе, происходит накопление медиаторов воспаления липидной природы [24, 48].

Показатели свободно-радикальных процессов при катаральных и флегмонозных форм острого калькулезного холецистита имели выраженное снижение базальных показателей интенсивности хемилюминесценции, стимулированной зимозаном и коэффициента активности лейкоцитов, что имеет на начальных этапах заболевания защитный характер. При дальнейшем прогрессирования заболевания до стадии гангренозного с осложнениями в виде перитонита, абсцесса, происходит резкий дисбаланс свободно-радикальных процессов в виде стихания кислородной и активации липидной дизрегуляции [36].

Таким образом, несостоятельность адаптационных, защитных и компенсаторных механизмов при воспалении происходит разобщение окислительного фосфолирования, развивается энергодефицит, усиливается перекисадация липидов и разрушаются мембраны клеток. При снижении активности системы АОЗ в клетках накапливаются токсические промежуточные продукты окисления, которые являются основной причиной повреждения биологических мембран клеток и развитие некроза, что может являться прогностическим маркером течения заболевания [1].

Эти данные доказывают актуальность назначения антиоксидантных препаратов больным острым калькулезным холециститом с начала заболевания. Патофизиологически обоснованного назначения этих препаратов позволяет предотвратить переход свободно-радикальных процессов из стадии дефицита кислорода и энергии в стадию некроза [19, 29]. Выявляется прямая корреляционная зависимость между показателями ПОЛ и активностью воспалительного процесса в ЖВП и обратная связь между показателя АОЗ и маркерами воспаления [38].

В некоторых работах [12] выявлено снижение содержания в крови больных частично восстановленного глутатиона и глутатионзависимых ферментов — глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы. В воспалительном процессе выделяется начальный местный уровень и последующий системный воспалительный ответ. В основе лежат базисные механизмы: активация комплемента, морфофункциональная перестройка эндотелиоцитов, посткапиллярных венул и коагуляция в них крови, кининогенез, вазодилатация артериол, адгезия, трансэндотелиальная миграция и активация лейкоцитов с последующим развитием феноменов оксидативного стресса и «протеиназного взрыва» фагоцитов [23].

Свободнорадикальные процессы считаются общебиологическим механизмом повреждения тканей и защиты. Эти процессы принимают участие в энергетических процессах, в пролиферации и дифференцировки клеток, в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий, в регуляции активности ферментов и др. Кроме того, любое воспаление сопровождается активацией свободно-радикальных процессов, связанных с продукцией активных форм кислорода фагоцитируемыми лейкоцитами является эволюционно отобранной формой защиты организма от бактериальных клеток. Накопление активных форм кислорода, выработанных лейкоцитами инициирует ПОЛ мембран бактериальных клеток и является основным механизмом уничтожения патогенного начала [6, 18].

Механизм окислительного повреждения клеток носит неспецифический характер и начинается в митохондриях. Избыточное количество свободных радикалов нарушает функцию мембран митохондрий, ведет к разобщению окислительного фосфорилирования с

последующим формированием дефицита энергии в клетке. Недостаточность энергии является основной причиной изменения функции ферментов повреждение ДНК и РНК, развития гипоксии. Гипоксия клетки является прямым следствием окислительного повреждения митохондриальных мембран, которое приводит к вторичным деструктивным процессам, сопровождающиеся нарушением архитектоники клетки и её некрозом. Окислительное повреждение клетки получило название окислительного стресса [35]. При повреждении жизненно важных тканей происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в крови и реализация их регуляторных эффектов на системном уровне (синдром системного воспалительного ответа — systemic inflammatory response syndrome — SIRS) [22].

Состояние про- и антиоксидантной систем может служить мониторингом воспаления в желчных путях [37].

Информативность биохимических показателей желчи конечно выше, чем крови, так как адекватнее отражают локальные изменения, происходящие в гепатобилиарной системе [27].

Но следует учитывать, что биохимические исследования желчи сопряжены с определенными трудностями её получения в чистом виде, поэтому сведения о состоянии про- и антиоксидантных систем желчи в норме и при различных патологических состояниях очень мало. Практически отсутствуют клинико-лабораторные алгоритмы прогноза заболеваний гепатобилиарной системы, отражающие окислительный статус печени. Поэтому поиск маркеров и разработка новых клинико-лабораторных алгоритмов диагностики и прогноза патологии гепатобилиарной системы, в том числе и ЖКБ является актуальной проблемой [26].

К числу известных фактов относится усиление окисления компонентов желчи на ранних этапах образования желчных камней. Активация свободно-радикального ПОЛ способствует агрегации и агломерации желчных везикул с последующей кристаллизацией и осаждением макромолекул желчи в виде конгломератов. На основании этого предполагается, что элементный состав желчных камней в значительной степени определяется взаимодействием компонентов желчи с продуктами свободно-радикального окисления. Следовательно, физико-химический состав желчи может оказаться значимым на ранних этапах формирования холелитиаза [41].

В исследованиях М. И. Быкова (2015) [7, 8] показано, что желчевыводящие пути отдаются автономными механизмами регуляции окислительных процессов на местном уровне. Нарушение функционального равновесия в системе антиокисления может стать причиной к осложнениям и повышению риска неблагоприятного исхода или рецидива калькулезного холецистита. Также автором установлены достоверные изменения прооксидантно-антиоксидантной системы и липидного спектра желчи в сравнении с показателями у больных с первичным холедохолитиазом. В частности, при рецидивном холедохолитиазе снижении общей антиоксидантной активности составляло 42,4%, а повышение уровня вторичных продуктов ПОЛ составило до 16,2%. Активация пероксидации липидов проходило на фоне повышения уровня общих липидов на 57,7% и холестерина на 18,6%, что стало причиной повышения показателя литогенности на 81,4%. Следовательно, риск повторного литогенеза и рецидива заболевания, в определенной мере зависит от окислительного статуса желчи.

Анализ патологических процессов в гепатобилиарной системе по показателям липидного обмена и функционального состояния свободно-радикальных процессов может существенно повысить эффективность диагностики дисхолии, осуществить выбор

оптимальной билиарной декомпрессии и проводить патогенетически обоснованную коррекцию холестаза.

Вывод

Свободно-радикальное ПОЛ и система АОЗ является важным звеном в патогенезе воспалительных заболеваний желчного пузыря и ЖКБ. Понимание этих механизмов открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию окислительных процессов и улучшение состояния пациентов.

Список литературы:

1. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Опарина Т. И. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Российский физиологический журнал. 1999. №4. С. 502-507.
2. Асланов А. М., Колмакова Т. С. Анализ исследования физических механизмов элементного состава желчных камней рентгеноспектральными методами у пациентов с желчнокаменной болезнью // Научный поиск в современном мире: Материалы VI международной научно-практической конференции. 2014. С. 201-204.
3. Асланов А. М. Возрастные и гендерные особенности свободнорадикального окисления и гормональной регуляции у больных острой и хронической формой желчнокаменной болезни: Дис. ... канд. мед. наук. Ростов на Дону, 2017. 138 с.
4. Асланов А. М., Колмакова Т. С., Тенчурин Р. Ш. Особенности элементного состава камней желчевыводящей системы и желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью // Фундаментальные исследования. 2014. №4. С. 17-21.
5. Богдарин Ю. А., Чернова Е. В. Метаболизм липидов при холецистите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. №5. С. 56-60.
6. Борисов А. Е., Земляной В. П., Левин Л. А. Современное состояние проблемы лечения острого холецистита // Вестник хирургии. 2001. Т. 180. №5. С. 92-95.
7. Быков М. И. Изучение выраженности метаболических нарушений в желчи путем определения интегрального показателя литогенности // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. 2015. С. 5.
8. Быков М. И. Изучение литогенности желчи с помощью интегрального показателя у пациентов со злокачественной дистальной обструкцией желчевыводящих протоков // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16. №4. С. 400-401.
9. Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И. Клиническая энтерология. СПб.: Наука, 2001.
10. Васильков В. Г., Безручко Н. В., Рубцов Г. К. Клинико-биохимическая оценка эндотоксикоза при остром и хроническом холецистите в раннем послеоперационном периоде // Вестник интенсивной терапии. 2012. №6. С. 37-39.
11. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6. №12. С. 13-19.
12. Воевидка О. С., Колмолец М. Ю. Продукты свободнорадикального окисления и активность глутатионзависимых ферментов при заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. Т. 5. №1. С. 52.
13. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулутко А. М., Прудков М. И. Желчнокаменная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.
14. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования. СПб.: Питер, 2003. 736 с.

15. Зезюлин П. Н. Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в развитии соматической патологии у людей пожилого возраста. СПб., 2009. 63 с.
16. Ишугина Н. А. Активность фосфолипазы А2 и состояние процессов перекисного окисления липидов в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Успехи современного естествознания. 2013. №2. С. 12-14.
17. Красавина Г. В. Состояние некоторых показателей окислительно-восстановительных процессов у больных острым холециститом и их коррекция // Медико-социальные аспекты состояния здоровья и медицинской помощи работникам водного транспорта. 2000. С. 89-94.
18. Кузикеев М. А. Динамика ПОЛ-АОС у больных острым деструктивным холециститом после пролонгированной озонотерапии печени // Здоровье и болезнь. 2000. №5. С. 74-79.
19. Луцевич О. Э., Урбанович А. С., Амирханов А. А. Острый деструктивный холецистит у больных старческого возраста // Хирург. 2013. №5. С. 19-26.
20. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 13. №1. С. 81-92.
21. Оморов Р. А. Миниинвазивные методы в лечении желчнокаменной болезни у больных старшего возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. №4. С. 147-150.
22. Сикорская Т. А., Качук М. В., Сикорский А. В. Функциональное состояние щитовидной железы и надпочечников у пациентов с псориазом // Военная медицина. 2021. №3. С. 58-67.
23. Пауков В. С., Даабуль С. А., Беляева Н. Ю. Роль макрофагов в патогенезе ограниченного воспаления // Архив патологии. 2005. Т. 67. №4. С. 3-10.
24. Размахнин Е. В., Хышихтуев Б. С., Лобанов С. Л. Перекисное окисление липидов и антирадикальная защита у больных после эндохирургического лечения желчнокаменной болезни // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. №1. С. 5-7.
25. Рубцов Г. К. Методические аспекты биохимической оценки эндотоксикоза у больных холециститом // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи: диагностика, интенсивная терапия и реабилитация: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Пенза, 2011. С. 100-103.
26. Рязанов Д. Ю., Михев Ю. А. Лечение холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, с использованием препарата эспалипон // Международный медицинский журнал. 2006. №2. С. 115-117.
27. Седов А. П., Парфенов И. П., Ярош А. Л. Оценка изменений слизистой оболочки желчных протоков и состава желчи при остром холангите // Анналы хирургической гепатологии. 2009. Т. 14. №2. С. 22-27.
28. Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М.: Форте принт, 2013. 32 с.
29. Совцов С. А., Прилепина Е. В. Холецистит у больных высокого риска // Хирургия. 2013. №12. С. 18-23.
30. Сорокин Д. В. Изменения липидной организации мембран и активности ПОЛ иммунокомпетентных клеток у больных холециститом // Научный вестник Тюменской медицинской академии. 2002. №3. С. 67.

31. Страхов А. В., Гордцов А. С. Определение химического состава желчных камней у больных желчнокаменной болезнью с использованием метода инфракрасной спектроскопии // Клиническая медицина. 2012. №2. С. 85-90.
32. Терехина Н. А. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. №4. С. 41-43.
33. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. Э. Физиология обмена холестерина (обзор) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. Т. 2. №84. С. 153-158.
34. Фищенко А. Л., Бондарчук Г. В. Анализ летальности после операций на желчевыводящих путях // Клиническая хирургия. 1992. №9-10. С. 67-68.
35. Хавинсон В. Х., Баранов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003. 326 с.
36. Хоха В. М., Хоха Д. В. Конгресс Всемирного общества экстренной хирургии и консенсус-конференция "Средства оптимизации экстренной хирургии" // Экстренная медицина. 2016. Т. 5. №3. С. 459-468.
37. Хуцишвили М. Б., Рапопорт С. И. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Клиническая медицина. 2002. №10. С. 10-16.
38. Чернова В. М. Стан перекисного окисления липидов при хроническом безкаменном холецистите // Врачебная практика. 2001. №3. С. 36-38.
39. Якубовский С. В., Ткачев С. В., Кривонос Д. П. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных острым холециститом // Медицинский журнал. 2007. Т. 2. №20. С. 41-47.
40. Besruchko N. V., Vasilkov V. G., Kelina N. Y., Osinkin D. V., Rubtsov G. K. Program of clinical-laboratory monitoring biochemical markers of estimation from endogen intoxication during chronic and acute cholecystitis // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2011. №8. С. 115-118.
41. Cruz A., Padillo F. J., Túnez I., Muñoz C., Granados J., Pera-Madrazo C., Montilla P. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats // European journal of pharmacology. 2001. V. 425. №2. P. 135-139.
42. Fagan S. P., Awad S. S., Rahwan K., Hira K., Aoki N., Itani K. M., Berger D. H. Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis // The American journal of surgery. 2003. V. 186. №5. P. 481-485. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.08.001>
43. Girgin S., Gedik E., Taçyildiz I. H., Akgün Y., Baç B., Uysal E. Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis // Acta Chirurgica Belgica. 2006. V. 106. №5. P. 545-549. <https://doi.org/10.1080/00015458.2006.11679949>
44. Grintzalis K., Papapostolou I., Assimakopoulos S. F., Mavrakis A., Faropoulos K., Karageorgos N., Konstantinou D. Time-related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile duct-ligated rats // Free radical research. 2009. V. 43. №9. P. 803-808. <https://doi.org/10.1080/10715760903062903>
45. Karadeniz G., Acikgoz S., Tekin I. O., Tascýlar O., Gun B. D., Cömert M. Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis // Clinics. 2008. V. 63. №4. P. 531-540. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400020>
46. Portincasa P., Di Ciaula A., Bonfrate L., Wang D. Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. 2012. V. 3. №2. P. 7. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v3.i2.7>

47. Shaffer E. A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? // *Current gastroenterology reports*. 2005. V. 7. №2. P. 132-140. <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0051-8>

48. Stipanec I., Zarkovic N., Servis D., Sabolović S., Tatzber F., Busic Z. Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2005. V. 15. №4. P. 347-352. <https://doi.org/10.1089/lap.2005.15.34>

References:

1. Anisimov, V. N., Arutyunyan, A. V., & Oparina, T. I. (1999). Vozrastnye izmeneniya aktivnosti svobodnoradikal'nykh protsessov v tkanyakh i syvorotke krovi krysa. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal*, (4), 502-507. (in Russian).

2. Aslanov, A. M., & Kolmakova, T. S. (2014). Analiz issledovaniya fizicheskikh mekhanizmov elementnogo sostava zhelchnykh kamnei rentgenospektral'nymi metodami u patsientov s zhelchnokamennoi boleznyu. In *Nauchnyi poisk v sovremennom mire: Materialy VI mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*, 201-204. (in Russian).

3. Aslanov, A. M. (2017). Vozrastnye i gendernye osobennosti svobodnoradikal'nogo okisleniya i gormonal'noi regulyatsii u bol'nykh ostroi i khronicheskoi formoi zhelchnokamennoi bolezni: Dis. ... kand. med. nauk. Rostov na Donu. (in Russian).

4. Aslanov, A. M., Kolmakova, T. S., & Tenchurin, R. Sh. (2014). Osobennosti elementnogo sostava kamnei zhelchevyvodyashchei sistemy i zhelchi u patsientov s zhelchnokamennoi boleznyu. *Fundamental'nye issledovaniya*, (4), 17-21. (in Russian).

5. Bogdarin, Yu. A., & Chernova, E. V. (2003). Metabolizm lipidov pri kholetsistite. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, (5), 56-60. (in Russian).

6. Borisov, A. E., Zemlyanoi, V. P., & Levin, L. A. (2001). Sovremennoe sostoyanie problemy lecheniya ostrogo kholetsistita. *Vestnik khirurgii*, 180(5), 92-95. (in Russian).

7. Bykov, M. I. (2015). Izuchenie vyrazhennosti metabolicheskikh narushenii v zhelchi putem opredeleniya integral'nogo pokazatelya litogenosti. In *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya, Meditsinskie nauki*, 5. (in Russian).

8. Bykov, M. I. (2015). Izuchenie litogenosti zhelchi s pomoshch'yu integral'nogo pokazatelya u patsientov so zlokachestvennoi distal'noi obstruktsiei zhelchevyvodyashchikh protokov. *Allergologiya i immunologiya*, 16(4), 400-401. (in Russian).

9. Valenkevich, L. N., & Yakhontova, O. I. (2001). *Klinicheskaya enterologiya*. St. Petersburg. (in Russian).

10. Vasil'kov, V. G., Bezruchko, N. V., & Rubtsov, G. K. (2012). Kliniko-biokhimicheskaya otsenka endotoksikoza pri ostrom i khronicheskom kholetsistite v rannem posleoperatsionnom periode. *Vestnik intensivnoi terapii*, (6), 37-39. (in Russian).

11. Vladimirov, Yu. A. (2000). Svobodnye radikaly v biologicheskikh sistemakh. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*, 6(12), 13-19. (in Russian).

12. Voevidka, O. S., & Kolomoets, M. Yu. (1995). Produkty svobodnoradikal'nogo okisleniya i aktivnost' glutationzavisimykh fermentov pri zabolevaniyakh zhelchnogo puzyrya i zhelchevyvodyashchikh putei. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 5(1), 52. (in Russian).

13. Dadvani, S. A., Vetshev, P. S., Shulutko, A. M., & Prudkov, M. I. (2009). *Zhelchnokamennaya bolezni*. Moscow. (in Russian).

14. Danilova, L. A. (2003). *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya*. St. Petersburg. (in Russian).

15. Zezyulin, P. N. (2009). Rol' neuroimmunoendokrinnykh mekhanizmov v razvitiі somaticheskoi patologii u lyudei pozhilogo vozrasta. St. Petersburg. (in Russian).
16. Ishugina, N. A. (2013). Aktivnost' fosfolipazy A2 i sostoyanie protsessov perekisnogo okisleniya lipidov v perifericheskoi krovi u beremennykh s herpes-virusnoi infektsiei. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, (2), 12-14. (in Russian).
17. Krasavina, G. V. (2000). Sostoyanie nekotorykh pokazatelei okislitel'no-vosstanovitel'nykh protsessov u bol'nykh ostrym kholetsistitom i ikh korrektsiya. In *Mediko-sotsial'nye aspekty sostoyaniya zdorov'ya i meditsinskoi pomoshchi rabotnikam vodnogo transporta*, 89-94. (in Russian).
18. Kuzikeev, M. A. (2000). Dinamika POL-AOS u bol'nykh ostrym destruktivnym kholetsistitom posle prolongirovannoi ozonoterapii pecheni. *Zdorov'e i bolezni*, (5), 74-79. (in Russian).
19. Lutsevich, O. E., Urbanovich, A. S., & Amirkhanov, A. A. (2013). Ostryi destruktivnyi kholetsistit u bol'nykh starcheskogo vozrasta. *Khirurg*, (5), 19-26. (in Russian).
20. Marakhovskii, Yu. Kh. (2013). Zhelchnokamennaya bolezni': sovremennoe sostoyanie problemy. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 13(1), 81-92. (in Russian).
21. Omorov, R. A. (2019). Miniinvazivnye metody v lechenii zhelchnokamennoi bolezni u bol'nykh starshego vozrasta. *Vestnik Smolenskoii gosudarstvennoii meditsinskoi akademii*, 18(4), 147-150. (in Russian).
22. Sikorskaya, T. A., Kachuk, M. V., & Sikorskii, A. V. (2021). Funktsional'noe sostoyanie shchitovidnoi zhelezy i nadpochechnikov u patsientov s psoriazom. *Voennaya meditsina*, (3), 58-67. (in Russian).
23. Paukov, V. S., Daabul', S. A., & Belyaeva, N. Yu. (2005). Rol' makrofagov v patogeneze ogranichennogo vospaleniya. *Arkhiv patologii*, 67(4), 3-10. (in Russian).
24. Razmakhnin, E. V., Khyshikhtuev, B. S., & Lobanov, S. L. (2009). Perekisnoe okislenie lipidov i antiradikal'naya zashchita u bol'nykh posle endokhirurgicheskogo lecheniya zhelchnokamennoi bolezni. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (1), 5-7. (in Russian).
25. Rubtsov, G. K. (2011). Metodicheskie aspekty biokhimicheskoi otsenki endotoksikoza u bol'nykh kholetsistitom. In *Aktual'nye problemy anesteziologii, reanimatologii i skoroi meditsinskoi pomoshchi: diagnostika, intensivnaya terapiya i rehabilitatsiya: Materialy mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Penza*, 100-103. (in Russian).
26. Ryazanov, D. Yu., & Mikhev, Yu. A. (2006). Lechenie kholedokholitiya, oslozhnennogo mekhanicheskoi zheltukhoi, s ispol'zovaniem preparata espalipon. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*, (2), 115-117. (in Russian).
27. Sedov, A. P., Parfenov, I. P., & Yarosh, A. L. (2009). Otsenka izmenenii slizistoi obolochki zhelchnykh protokov i sostava zhelchi pri ostrom kholangite. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 14(2), 22-27. (in Russian).
28. Skvortsova, T. E., Sitkin, S. I., & Radchenko, V. G. (2013). Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Moscow. (in Russian).
29. Sovtsov, S. A., & Prilepina, E. V. (2013). Kholetsistit u bol'nykh vysokogo riska. *Khirurgiya*, (12), 18-23. (in Russian).
30. Sorokin, D. V. (2002). Izmeneniya lipidnoi organizatsii membran i aktivnosti POL immunokompetentnykh kletok u bol'nykh kholetsistitom. *Nauchnyi vestnik Tyumenskoi meditsinskoi akademii*, (3), 67. (in Russian).

31. Strakhov, A. V., & Gordetsov, A. S. (2012). Opredelenie khimicheskogo sostava zhelchnykh kamnei u bol'nykh zhelchnokamennoi boleznyu s ispol'zovaniem metoda infrakrasnoi spektrometrii. *Klinicheskaya meditsina*, (2), 85-90. (in Russian).
32. Terekhina, N. A. (2008). Pokazateli antioksidantnoi zashchity pri ostrom i khronicheskom kholetsistite. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (4), 41-43. (in Russian).
33. Tyuryumin, Ya. L., Shanturov, V. A., & Tyuryumina, E. E. (2012). Fiziologiya obmena kholesterina (obzor). *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2(84), 153-158. (in Russian).
34. Fishenko, A. L., & Bondarchuk, G. V. (1992). Analiz letal'nosti posle operatsii na zhelchevyvodyashchikh putyakh. *Klinicheskaya khirurgiya*, (9-10), 67-68. (in Russian).
35. Khavinson, V. Kh., Baranov, V. A., Arutyunyan, A. V., & Malinin, V. V. (2003). Svobodnoradikal'noe okislenie i starenie. St. Petersburg. (in Russian).
36. Khokha, V. M., & Khokha, D. V. (2016). Kongress Vsemirnogo obshchestva ekstremnoi khirurgii i konsensus-konferentsiya "Sredstva optimizatsii ekstremnoi khirurgii". *Ekstrennaya meditsina*, 5(3), 459-468. (in Russian).
37. Khutsishvili, M. B., & Rapoport, S. I. (2002). Svobodnoradikal'nye protsessy i ikh rol' v patogeneze nekotorykh zabolevaniy organov pishchevareniya. *Klinicheskaya meditsina*, (10), 10-16. (in Russian).
38. Chernova, V. M. (2001). Stan perekisnogo okisleniya lipidov pri khronicheskom bezkamennom kholetsistite. *Vrachebnaya praktika*, (3), 36-38. (in Russian).
39. Yakubovskii, S. V., Tkachev, S. V., & Krivonos, D. P. (2007). Dinamika nekotorykh pokazatelei perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi zashchity u bol'nykh ostrym kholetsistitom. *Meditsinskii zhurnal*, 2(20), 41-47. (in Russian).
40. Besruchko, N. V., Vasilkov, V. G., Kelina, N. Y., Osinkin, D. V., & Rubtsov, G. K. (2011). Program of clinical-laboratory monitoring biochemical markers of estimation from endogen intoksikation during chronicle and acute cholecystitis. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*, (8), 115-118.
41. Cruz, A., Padillo, F. J., Túnez, I., Muñoz, C., Granados, J., Pera-Madrado, C., & Montilla, P. (2001). Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *European journal of pharmacology*, 425(2), 135-139.
42. Fagan, S. P., Awad, S. S., Rahwan, K., Hira, K., Aoki, N., Itani, K. M., & Berger, D. H. (2003). Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *The American journal of surgery*, 186(5), 481-485. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.08.001>
43. Girgin, S., Gedik, E., Taçyildiz, I. H., Akgün, Y., Baç, B., & Uysal, E. (2006). Factors affecting morbidity and mortality in gangrenous cholecystitis. *Acta Chirurgica Belgica*, 106(5), 545-549. <https://doi.org/10.1080/00015458.2006.11679949>
44. Grintzalis, K., Papapostolou, I., Assimakopoulos, S. F., Mavrakis, A., Faropoulos, K., Karageorgos, N., ... & Konstantinou, D. (2009). Time-related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile duct-ligated rats. *Free radical research*, 43(9), 803-808. <https://doi.org/10.1080/10715760903062903>
45. Karadeniz, G., Acikgoz, S., Tekin, I. O., Tascýlar, O., Gun, B. D., & Cömert, M. (2008). Oxidized low-density-lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. *Clinics*, 63(4), 531-540. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000400020>
46. Portincasa, P., Di Ciaula, A., Bonfrate, L., & Wang, D. Q. (2012). Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 3(2), 7. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v3.i2.7>

47. Shaffer, E. A. (2005). Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century?. *Current gastroenterology reports*, 7(2), 132-140. <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0051-8>

48. Stipancic, I., Zarkovic, N., Servis, D., Sabolović, S., Tatzber, F., & Basic, Z. (2005). Oxidative stress markers after laparoscopic and open cholecystectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 15(4), 347-352. <https://doi.org/10.1089/lap.2005.15.34>

Работа поступила
в редакцию 12.04.2025 г.

Принята к публикации
19.04.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Беков Т. А. Патофизиологические аспекты желчнокаменной болезни и воспаления желчного пузыря: роль свободно-радикального окисления и системы антиоксидантной защиты (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2025. Т. 11. №6. С. 289-300. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/37>

Cite as (APA):

Bekov, T. (2025). Pathophysiological Aspects of Gallbladder Inflammation and Gallstone Disease: the Role of Free Radical Oxidation and the Antioxidant Defense System (Literature Review). *Bulletin of Science and Practice*, 11(6), 289-300. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/115/37>